

# 耳管粘液纖毛輸送系における複合糖質の役割について

著者	吉田 真次
号	2671
発行年	1994
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21062">http://hdl.handle.net/10097/21062</a>

氏 名（本籍）                      吉            田            真            次

学 位 の 種 類                      博            士   （ 医    学 ）

学 位 記 番 号                      医            第    2 6 7 1    号

学位授与年月日                      平 成   6   年   2   月   23   日

学位授与の条件                      学位規則第 4 条第 2 項該当

最   終   学   歴                      昭 和 59 年   3   月   19   日  
富山医科薬科大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目                      耳管粘液纖毛輸送系における複合糖質の役割につ  
いて

（主   査）

論文審査委員                      教授 高 坂 知 節            教授 名 倉            宏

教授 林            典 夫

## 論 文 内 容 要 旨

耳管の粘液纖毛輸送系の破綻は、滲出性中耳炎をはじめとする中耳疾患の発症及び遷延化に深く関係している。粘液纖毛輸送系には、様々の因子が関与しているが、本研究では、特に耳管上皮粘膜細胞表層の複合糖質に注目し、モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学、複合糖質を染める高鉄ジアミン染色法、ルテニウムレッド染色法を用いた電顕組織化学的手法により、それらがどのような形で粘液纖毛輸送系に関与しているかを、ハートレー系白色モルモットを用い検討した。

免疫組織化学では、陰性荷電を形成するシアル酸をふくむ Sialosyl I, Sialosyl-difucosyl Le<sup>x</sup> が纖毛表面に存在することが確認された。電顕組織化学では、periciliary fluid 中で、纖毛間、纖毛と微絨毛間に、糖脂質由来と思われる細繊維による架橋構造が観察された。纖毛表面のシアル酸により生み出された陰性荷電はその互の反発力により、纖毛同志の癒着を防ぎ、架橋構造は纖毛間の距離を規定し、滑らかな纖毛運動を可能にしているものと考えられた。horseradish peroxidase を用いて作製した免疫複合体による実験的滲出性中耳炎動物モデルでは、纖毛の異常に先だってこれらの糖鎖の変性が見られ、その後に纖毛の癒着、脱落像が観察された。纖毛表面の陰性荷電は、糖鎖末端のシアル酸を切断するニューラミニダーゼにより、また架橋構造は糖脂質のセラミド部分より糖鎖を切断するエンドグリコセラミターゼを中耳腔に注入することにより消失するが、糖鎖が消失した後の纖毛の変化は、中耳炎がモデル動物の耳管の所見と類似していた。

これらのことより、纖毛細胞の表面糖鎖は、耳管粘液纖毛輸送系の維持に重要な役割を演じていることが示唆された。病的環境下では、これら細胞表層の糖鎖は、おそらく早期に変性し粘液纖毛輸送系を破綻し、滲出性中耳炎などの中耳疾患の発症及び遷延化に関与するものと考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

吉田論文では、呼吸上皮表面の機能とその病的変化を明らかにするために、白色ハートレー系モルモットを用いて種々の条件下での変化について免疫組織化学的、電顕組織化学的に検討した。

気道粘膜では多列纖毛上皮による粘液纖毛輸送系の機能が生体の恒常性を維持する上で極めて重要であるが、その機能に深く関わる細胞膜上の複合糖質についての過去の研究としては、レクチン組織化学による検討がなされているが、その特異性に問題があり、きめ細かな解釈がなされていなかった。そこで、本論文ではモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学、並びに高鉄ジアミンあるいはルテニウムレッド染色法を用いた電顕組織化学によって新たな研究展開を試みた。

その結果、免疫組織化学では、陰性荷電を形成するシアル酸を含む sialosyl I, sialosyl-difucosyl Le<sup>x</sup> が纖毛表面に存在することが確認され、さらに電顕組織化学では、periciliary fluid 中の纖毛間、あるいは纖毛・微絨毛間に架橋構造が観察された。このような構造は細胞表面に密生する纖毛が一斉に協調性波状運動を繰り返すために必須のものと考えられるが、感染などの侵襲により容易に破壊され、ひいては機能の破綻をきたすことが推定されていた。本研究では horseradish peroxidase を抗原として作成した免疫複合体の注入によって惹起された実験的滲出性中耳炎の耳管粘膜上皮の糖鎖構造を観察しているが、纖毛の癒着、癒合、脱落などに先立ち糖鎖が変化することを確認した。さらに、糖鎖末端のシアル酸を切断するニューラミダーゼにより纖毛表面の陰性荷電が消失することやエンドグリコセラミターゼを中耳骨胞内に注入すると免疫複合体注入中耳炎と非常によく似た纖毛構造の形態的变化が生じることを証明することができた。

以上のように、吉田論文では耳管上皮細胞表層の複合糖質を免疫組織学的に解析し、各種の侵襲物質によって正常の糖鎖構造が破壊されると上気道粘膜の恒常性維持に必須の粘液纖毛輸送系に破綻をきたし、このことがヒト滲出性中耳炎などの炎症疾患の慢性化、難治化をきたす最大の誘因になりうることを実験的に明らかにした。このような結果を基盤にして上皮細胞とその表在複合糖質の保護あるいは再生の方法を見いだすことによって慢性炎症性難治疾患の新たな予防法・治療法を導き出す可能性も示唆し臨床的にも意義深いものがある。よって本論文は学位論文にふさわしいものと結論した。